

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

**Das Verhalten der Thrombocyten
nach intravenöser Heparin-
gabe bei verschiedenen Dermatosen
unter besonderer Berücksichtigung der
cutan-vasculären Intoleranzreaktionen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Martin Böttcher
aus Eschwege

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Das Verhalten der Thrombocyten nach intravenöser Heparin-gabe bei verschiedenen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung der cutan-vasculären Intoleranzreaktionen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Martin Böttcher

aus Eschwege

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 27. Juni 1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät



Dekan: Prof.Dr.med. Dr.med.dent. H. Heuser
Referent: Prof.Dr.med. O. Braun-Falco
Correferent: Dozent Dr.med. D. Petzold

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
B Kasuistik, Methoden und Material	17
C Ergebnisse	22
D Diskussion	35
E Zusammenfassung	42

A n h a n g

Literaturverzeichnis	45
----------------------	----

Das morphologische Bild der Urticaria ist einheitlich, die klinische Diagnose fällt nicht schwer. Auch das sogenannte allergische Arzneimittlexanthem bereitet trotz der Vielfältigkeit morphologischer Erscheinungsformen im allgemeinen diagnostisch keine größeren Schwierigkeiten ³³. Hingegen stellt sich dem Untersucher bei beiden Dermatosen mit der ätiologischen Abklärung eine Aufgabe, die selten auf Anhieb, oft gar nicht zu lösen ist ^{25,55,73}. Das Auffinden der verantwortlichen Noxe und ihre Elimination aus der Umgebung des Patienten sind aber gerade von entscheidender Bedeutung, da sie gleichzeitig die einzig erfolgversprechende Therapie darstellen.

Das gilt besonders für diejenigen Fälle von Urticaria chronica und Arzneimittlexanthem, die nach der heute vorherrschenden Ansicht als cutan-vasculäre Intoleranzreaktionen vom Soforttyp allergisch bedingt sind ²⁶. Ein allergischer Pathomechanismus wird z.B. für die statistisch am Häufigsten vorkommenden Urticariaerkrankungen durch Nahrungsmittel, Magen-Darmstörungen, Infestation oder Inhalationsallergene angenommen ⁵⁵. Umstritten ist die Rolle des durch bakterielle Allergene zur Quaddeleruption führenden Fokalinfekts ²⁶. Für die durch physikalische, thermische, Licht- und psychogene Einflüsse

entstehenden Urticariaschübe wird heute ein allergisches Reaktionsgeschehen weitgehend abgelehnt ^{26,55,60}. Sicher nicht allergisch bedingt ist die obligat auftretende Kontakturticaria, z.B. nach Insektenstich oder Berührung mit Brennesseln ⁵⁵. Bei Arzneimittlexanthemen kommen vornehmlich eine pharmakodynamische, also dosisabhängige, oder eine allergische Wirkung des jeweils verantwortlichen Medikaments in Frage ³³.

Das pathogenetische Prinzip der cutan-vasculären Intoleranzreaktionen ist also nicht einheitlich, "wesensmäßig völlig verschiedene Ätiologien münden in die gleiche klinische Erscheinungsform" (GRONEMEYER ³²). Das Exanthem ist zunächst immer als Symptom, nicht als Krankheit anzusehen. HANSEN ³⁵ fordert daher die vollständige oder wenigstens teilweise Erfüllung folgender Kriterien für eine allergische Pathogenese als Voraussetzung dafür, spezielle Allergie-Testmethoden in Anwendung zu bringen:

1. Die ähnliche oder gleiche Gestaltung des Symptoms mit einem der charakteristischen Schockzeichen. - Hierzu zählen u.a. auch Urticaria und Asthma bronchiale, die einerseits als Allergosen (ROSSLE ⁸⁷) eigenständig in Erscheinung treten, andererseits aber auch im Rahmen des allergischen Schocks als "Schockfragmente" mit weiteren Symptomen, wie Kollaps mit Blutdruckabfall,

Pruritus und Erbrechen auftreten können.

2. Die wahrscheinliche oder sichere Ausschließung nicht allergischer Determinanten durch eine gründliche allgemein-klinische Untersuchung.
3. Das Auftreten mehrfacher Rezidive des gleichen Symptoms.
4. Die offensichtliche Abhängigkeit von der Exposition.

Bevor wir näher auf das Problem der sich in Verbindung mit allergischen Cytopenien ergebenden diagnostischen Möglichkeiten, die uns im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit besonders interessieren, eingehen, seien von den sehr zahlreichen bisher in die allgemeine und dermatologische Allergiediagnostik eingeführten Tests die wichtigsten erläutert und diskutiert.

In der klinischen Praxis wohl am Gebräuchlichsten ist der Intracutantest, sowie als Variante die Scarifizierungsmethode oder der sog. Prick-Test³⁵. Sie erfreuen sich großer Beliebtheit, da ihre Technik, die hier als bekannt vorausgesetzt werden darf, einfach und leicht durchführbar ist. Das Hauptanwendungsgebiet der Intracutantestungen ist die Untersuchung auf Inhalationsallergene, die für einen Heuschnupfen, ein Asthma bronchiale und seltener auch für eine Urticaria als Ursache in Frage kommen.

Hierbei werden meist zuverlässige Ergebnisse erzielt ³²,
55,74. Bei der Suche nach Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergenen, die besonders häufig für die Urticaria verantwortlich sind, versagen die Hauttests jedoch in der Regel: Deutliche Quaddelbildung ohne aktuelle Sensibilisierung gegen das zu testende Allergen ergeben "falsch positive", keine Testreaktion trotz durch Anamnese und klinischen Verlauf gesicherter Allergisierung "falsch negative" Ergebnisse. Als Erklärung für falsch positive Reaktionen werden nicht mehr aktuelle, frühere, oder noch nicht manifeste, in der Entstehung begriffene Sensibilisierungen sowie gruppenspezifische Mitreaktionen verantwortlich gemacht ^{35,75,79,111}. Falsch negative Ergebnisse sollen entweder durch ein relativ zu langsames Entstehen endogener, komplexer Antigene, oder durch die Schwierigkeit des Nachweises vieler Noxen von Nichteiweißstruktur, die sich intracutan zum Vollantigen komplettieren, zustandekommen ^{73,101}. Im Gegensatz zu HANSEN, dessen reichhaltiges Untersuchungsgut einen hohen Prozentsatz verwertbarer positiver Reaktionen aufweist ³⁵, kommen zahlreiche Autoren auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Schluß, daß Hauttestungen bei Urticaria und allergischem Arzneimittel-exanthem nur eine geringe Aussagekraft beizumessen ist ^{26,27,32,33,39,61,74,75,79,104}. So stellte FLECK ²⁵

fest, daß die Anzahl der verwertbaren positiven Reaktionen "nicht erheblich ist und höchstwahrscheinlich noch unter 10% liegt."

In vielen Fällen, insbesondere bei vermuteten Nahrungsmittelallergien, kommt man mit dem Karenzversuch und nachfolgendem Expositionsversuch diagnostisch zum Ziel ⁵⁵. Schon das Ausbleiben oder Verschwinden der Urticaria während der Karenz, die zunächst nur eine Tee-Zwieback-Nahrung erlaubt, gibt in Verbindung mit der Anamnese oft wertvolle Hinweise. Das Wiederauftreten eines urticariellen Schubs im Verlauf der kontrollierten Aufbaudiät darf als beweisend dafür gelten, daß das zuletzt in das Diätprogramm eingebaute Nahrungsmittel die gesuchte Noxe darstellt, zumindest aber dieselbe als Bestandteil enthält oder während des verdauungs- und Resorptionsvorganges endogen aus ihm entsteht. Trotzdem wird diese Methode zur Allergensuche vorsichtig beurteilt und häufig abgelehnt, da ungewollt schwere und gefährliche Reaktionen provoziert werden können, die die Anwendung des Tests nicht rechtfertigen. Dieselben Vorbehalte gelten auch für die Intracutantests ⁶¹, wo ernste Lebensreaktionen, wenn auch selten, beschrieben wurden, hier besonders bei der Austestung von Medikamenten ^{33,44,110,111}. Über den diagnostisch bedeutsamen Quaddelschub hinaus kann

es zu heftigen allergischen Symptomen bis zum generalisierten Schock kommen. Aus diesem Grund haben auch Intracutantestungen mit Allergen-Eigenserumgemischen ⁹⁰, eine Weiterentwicklung des PRAUSNITZ-KÜSTNER-Tests, nicht den Weg in die Allergie-Routinediagnostik gefunden.

Seit E.v.BEHRING's grundlegenden Erkenntnissen ⁷ und WIDAL's "hämoklasischer Krise" ¹¹⁴ sind Leuko- und Thrombopenien im anaphylaktischen Schock bekannt. Im Tierversuch konnten anaphylaktische Cytopenien experimentell ausgelöst werden ^{23,48,97}. Auf diesen Beobachtungen gründen sich zahlreiche Methoden zur Erforschung von Allergien mit oder ohne Manifestation am Hautorgan. Hierbei handelt es sich entweder um in vivo-Tests nach Exposition mit dem vermuteten Allergen oder, weitaus gebräuchlicher, um serologische in vitro-Tests, wobei der Nachweis zirkulierender Antikörper durch Agglutination oder Lyse der Leukocyten oder Thrombocyten erbracht wird ^{62,73,108,109}.

Bei cutan-vasculären Intoleranzreaktionen vom Soforttyp, also der Urticaria und dem allergischen Arzneimittel-exanthem, entwickelte VAUGHAN ¹⁰⁷ einen in vivo-Test, in dem er das Verhalten der Leukocyten nach Allergenexposition untersuchte. Nach der Probemahlzeit mit dem angeschuldigten Nahrungsmittel fand er bei den meisten seiner Probanden eine

deutliche Verminderung der Leukocyten im strömenden Blut: Ein Leukocytenabfall um mehr als $1000/\text{mm}^3$ wurde als Beweis für eine Sensibilisierung angesehen und im Verhältnis zum Ausgangswert als "leukopenischer Index" ausgedrückt. VAUGHAN's Ergebnisse konnten jedoch in der Folgezeit einer statistischen Auswertung nicht standhalten, der leukopenische Index fand als Routinetest keinen Eingang in die klinische Praxis 46,62,93. Zurückhaltend müssen auch Angaben über ein besonderes Verhalten der basophilen Leukocyten bei Urticaria chronica beurteilt werden (RORSWAN ⁸⁸).

Serologische Methoden zum Nachweis zirkulierender Antikörper (Ak) haben indessen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen ^{73,108}. Auf die das leukocytaire System betreffenden Tests, z.B. den Leukocytenagglutinationstest, sei an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Das Verhalten der Blutplättchen wurde am Beispiel der Sedormid-Purpura besonders gründlich und systematisch von ACKROYD studiert ^{1,2,3}. Er machte die Beobachtung, daß das Plasma von Patienten, die gerade von einer Sedormid-Purpura genesen waren, unter Zusatz von Sedormid die Plättchen von Gesunden in vitro zur Lysis brachte, wobei ein Komplementschwund auftrat. Da andererseits die Versuchsanordnung: Patiententhrombozyten plus Plasma Gesunder plus Sedormid keinerlei Veränderungen an den Thrombozyten ergab, schloß

ACKROYD, daß sich im Plasma von an Sedormid-Purpura Erkrankten ein nicht nur gegen Sedormid, sondern auch gegen Thrombocyten gerichteter Ak befinden müsse. Er stellte daher die Hypothese auf, daß das Medikament Sedormid als Hapten mit den Thrombocyten ein Vollantigen bilde, das die Ak-Produktion stimuliert, und daß die Antigen-Antikörper-Reaktion (Ag-Ak-R) sich an den Plättchen abspiele und zu deren Lysis führe, ohne Komplementzusatz lediglich zur Agglutination. MIESCHER ⁷⁷ hält auf Grund seiner Studien bei der Sedormid-, Chinin- und Chinidin-Purpura den oben beschriebenen Thrombocytenagglutinationstest nur mit Einschränkung für brauchbar. Hingegen wird die Verlängerung der Retraktionszeit nach gerade abgelaufener Purpura von ihm als verlässliches Zeichen einer Allergisierung mit Plättchenuntergang gewertet. Außerdem gelang ihm, technisch ähnlich wie bei Untersuchungen über den Morbus Werlhoff ⁷⁶, ⁹⁶, auch bei der Sedormid-Purpura nach passiver Übertragung des Patientenserums auf Meerschweinchen und nachfolgender Erfolgsinjektion von Sedormid Zeichen einer Anaphylaxie mit Thrombocytenabfall auszulösen. MIESCHER ist daher der Ansicht, daß der Plättchenabfall bei der Sedormid-Purpura und anderen cutan-vasculären Intoleranzreaktionen vom Soforttyp dem im anaphylaktischen Schock pathogenetisch gleichzusetzen ist ⁷⁷. Seines Erachtens vollzieht

sich die Ag-Ak-R im Plasma, der Ag-Ak-Komplex wirkt für Thrombocyten und Leukocyten als Agglutinin ⁴³. Nach LOESCHLIN ⁷⁸ hingegen lagert sich das Medikament einem körpereigenen Protein an und wird damit zum Vollantigen, das die Produktion von Antikörpern auslöst. Diese haften dann bei der allergischen Reaktion den Zellelementen des Blutes an und führen zu deren Agglutination.

Andere Methoden zur Darstellung von Thrombocytenantikörpern, wie z.B. unter Zuhilfenahme von mit Tannin vorbehandelten und danach mit dem Antigen beladenen Erythrocyten in Form eines Hämagglutinationstests ⁵⁶ seien hier nur am Rande erwähnt. Die Durchführung dieses und anderer Tests ^{65,108} besitzt zwar theoretisches Interesse, erfordert aber zu viel technischen Aufwand, was ihre Verwendbarkeit in der Routinediagnostik in Frage stellt.

Von dermatologischer Seite her lieferten STORCK, HOIGNE und Mitarb. wertvolle Beiträge zur Frage des Verhaltens der Thrombocyten bei Medikamenten-, Ingestions- und Inhalationsallergien mit und ohne Manifestation am Hautorgan ^{38,39,40,41,42,97,98,99,100}. Bei dem von ihnen entwickelten in vivo-Test ^{98,99} zeigten Patienten, deren Sensibilisierung gegenüber einer bestimmten Dose auf Grund der Anamnese, des klinischen Verlaufs und des positiven

Ausfalls anderer Testmethoden als gesichert gelten durfte, nach Allergenexposition während eines Zeitraums von 15 - 90 Minuten einen Thrombocytenabfall zwischen 15 und 40%. Bei Kontrollpersonen war dieser Test stets negativ. STORCK und Mitarb. sahen eine Verminderung von 15% als Grenzwert an. Später wurde dann ein in vitro-Test ausgearbeitet ^{39,40}. Bei Zugabe von Patientenplasma und einer Allergenlösung in einem bestimmten Verdünnungsbereich zu Thrombocyten des Patienten oder einer blutgruppengleichen Versuchsperson kam es zur Agglutination der Plättchen. Hierbei erwiesen sich zwei Plasmafaktoren als obligat. Als "thrombopenischer Index" wurde dann das Verhältnis der Anzahl von Agglutinatzen bei Ansatz ohne und mit Patientenplasma ausgedrückt. Schließlich beschrieben die Autoren erfolgreiche Versuchsreihen mit dem sogenannten Nephelometer ^{41,42}, einem optischen Gerät, das eine Trübung bei Zugabe der Allergenverdünnung zum Plasma des Allergikers anzeigt. -

Über die Brauchbarkeit und Stichhaltigkeit der drei beschriebenen Testmethoden kann mangels breiterer klinischer Erfahrung ^{61,62,89} noch kein abschließendes Urteil abgegeben werden, jedoch erscheinen sie als Routineuntersuchung zu zeitraubend ⁸¹, bedürfen also der methodischen Vereinfachung.

Über die pathophysiologischen Mechanismen, die zur

Thrombocytenagglutination und zur Trübung im Nephelometer-test führen, stellen STORCK, HOIGNE und Mitarb. lediglich Vermutungen an. Sie sind der Meinung, daß "im Thrombocyten-in vitro-Test der Nachweis eines spezifischen Faktors gelingt, der ohne Rücksicht auf den biologischen Ort, an dem sich die allergische Erkrankung abspielt, im Plasma vorhanden ist", und "daß die Thrombocyten nicht den Kernpunkt des allergischen humoralen Geschehens bilden, sondern nur passiv als besonders empfindliche Blutbestandteile bei der Ag-Ak-R im zirkulierenden Blut beteiligt sind". Weiterhin "scheinen die mit den Thrombocyten reagierenden Faktoren nicht mit den cuti-aktiven Reaginen identisch zu sein" ⁴⁰. Die Autoren stellen die Frage zur Diskussion, "ob die Trübungsreaktion im Nephelometertest vielleicht die charakteristische Veränderung in der kolloidalen Beschaffenheit des Plasmas, hervorgerufen durch die allergische Reaktion ist, die auch verantwortlich für die vermehrte Gruppierung der Thrombocyten im in vitro-Test ist" ⁴¹. Entgegen ACKROYD, der die Plättchen als Halb-antigene aktiv in das allergische Geschehen mit einbezieht, schließen STORCK und Mitarb. die Möglichkeit nicht aus, daß die Thrombocytenagglutination die serologisch ablaufende Ag-Ak-R lediglich anzeigt und indirekt sichtbar macht.

In diesem Zusammenhang sei besonders auf die Theorie der Entstehung anaphylaktischer Cytopenien INDERBITZIN's verwiesen, die neue Gesichtspunkte vermittelt und vielleicht zum besseren Verständnis dieses Problems beiträgt 47,48,49. INDERBITZIN glaubt, daß während des anaphylaktischen Schocks im Blut auftretende hochmolekulare, körpereigene Verbindungen direkt für die allergischen Cytopenien verantwortlich sind und stimmt dahingehend mit STORCK überein, daß den Thrombocyten keine Allergeneigenschaft sondern lediglich eine Indikatorfunktion zuzuschreiben sei. Gestützt wird seine Theorie durch folgende Beobachtungen:

1. Im tierexperimentellen anaphylaktischen Schock wurde das Auftreten hochmolekularer Verbindungen, wie Glykogen und Heparin nachgewiesen 48,50,85.
2. Nach intravenöser Injektion von Glykogen, löslicher Stärke, Gummi arabicum und Heparin konnten kurzfristig Leukopenien erheblichen Ausmaßes beobachtet werden 52,94,95,102.
3. Mehrfach wurde von Thrombocytopenien nach Heparin, das als Mukopolysaccharid ein vermutliches Molekulargewicht von 16 - 17000 besitzt ²⁸, berichtet 9,19,24, 70,80,116.

INDERBITZIN hält daher für allergische Cytopenien folgen-

den Reaktionsmechanismus für wahrscheinlich ^{48,49}. Die Ag-Ak-R im Plasma führt, vielleicht über das Wirksamwerden einer gesteigerten proteolytischen Aktivität, zur Histamin- und Heparinfreisetzung, die beide wahrscheinlich aus den Mastzellen unter Degranulierung derselben freigesetzt werden ^{18,22,28,45,59,63}, weiterhin zur Ausschüttung hochmolekularer Körper und nicht näher bekannter Polysulfonate sowie Glykogen aus der Leber. Diese bewirken dann die anaphylaktischen Cytopenien, wobei der Autor jedoch nach alleiniger Gabe von Heparin beim Hund keine Cytopenie erzielte. Dagegen hält NILZEN ⁸¹ einen heparinogenen cytopenischen Effekt im Rahmen des allergischen Geschehens, so z.B. auch bei der Urticaria chronica, für durchaus denkbar.

ROCHA E SILVA ⁸⁶ fand im tierexperimentellen Pepton-schock und bei Perfusion der Mundeleber mit einer Allergenlösung eine Heparinausschüttung sowie gleichzeitig eine Degranulierung der Lebermastzellen. Obwohl bei der Urticaria als "Schockfragment" ein erhöhter Heparinspiegel im Blut bisher nicht nachgewiesen werden konnte, machen es histologische und histochemische Untersuchungen wahrscheinlich, daß neben Histamin auch Heparin aus den perivaskulären Mastzellen der Haut ausgeschüttet wird ^{4,13}. Bewiesen scheint dieser Mechanismus für die Urticaria pigmentosa,

bei der heftiges Reiben der mastzellreichen Effloreszenzen zur Gerinnungszeitverlängerung im peripheren Blut führt ^{17,106}, und auch der Ausfall des Heparintoleranztests für eine Hyperheparinämie spricht ¹⁴. Dieses Phänomen sei hier lediglich als Modellbeispiel erwähnt, um zu zeigen, daß ein ähnlicher Vorgang bei der Urticaria chronica, hier jedoch ausgelöst durch eine Ag-Ak-R, denkbar ist. Ob und wie weit bei allergischen Reaktionen der Haut in Analogie zum generalisierten allergischen Schock Heparin nicht nur an Ort und Stelle des hyperergischen Geschehens, nämlich in der Haut, sondern auch in anderen Organen, wie z.B. in der Leber, freigesetzt wird, ist nicht bekannt.

Zusammenfassend kann man feststellen: Das Auftreten einer plasmaständigen Ag-Ak-R bei allergischen Intoleranzreaktionen vom Soforttyp wird von den meisten Autoren in den Vordergrund gestellt, obwohl bisher Ag-Ak-Komplexe oder ein Komplementschwund im Serum nicht nachgewiesen werden konnten ³⁶. Auch der Entstehungsmechanismus anaphylaktischer Cytopenien ist noch nicht ausreichend geklärt und Gegenstand der Diskussion: Komplettiert sich die von außen zugeführte Noxe mit den zellulären Elementen, seien es Leukocyten oder Thrombocyten, zum Voll-

antigen, gegen das sich die immunbiologische Reaktion richtet (ACKROYD)? Handelt es sich bei der Entstehung allergischer Cytopenien um einen echten Organotropismus, wie neuere Untersuchungen vermuten lassen ^{36,92}, wobei allerdings ungeklärt ist, welcher Anteil des im Körper aus Hapten und Proteinträgersubstanz gebildeten Vollantigens die Spezifität der anaphylaktischen Antikörper bestimmt (HARTL ^{36,37})? Werden bei der allergischen Erfolgsreaktion die Thrombocyten von präformierten Ag-Ak-Komplexen agglutiniert, wie MIESCHER annimmt? Oder spielen den Vorstellungen INDERBITZIN's entsprechend die Plättchen lediglich eine immunologisch passive Rolle, wobei während der Ag-Ak-R freiwerdende "Mediatorstoffe" (MENKIN ⁷¹), wie z.B. Polysaccharide, Polysulfonate, proteolytische Abbauprodukte, - vielleicht auch Heparin -, zur Agglutination und Verminderung im strömenden Blut führen? Gerade für die klinische Allergiediagnostik, die sich heute mehr denn je auf Veränderungen im thrombo- und leukocytären System stützt, ist eine Klärung dieser Problematik von großer Bedeutung.

Angeregt durch eine Arbeit von GOLLUB und ULIN ³¹, die von einer Verminderung der Thrombocyten im strömenden Blut um mehr als 40% nach intravenöser Heparin-gabe bei 7 gesunden Versuchspersonen berichten, nahmen wir

INDERBITZIN's Theorie der anaphylaktischen Cytopenien auf und stellten uns die Frage:

Wie verhalten sich die Blutplättchen nach intravenöser Injektion von Heparin bei Urticaria chronica und allergischem Arzneimittlexanthem im Vergleich zu anderen Dermatosen und hautgesunden Versuchspersonen?

Kasuistik, Methoden und Material

Die hier vorliegende Arbeit stützt sich auf Untersuchungen an insgesamt achtzig menschlichen Versuchspersonen. Neben Patienten der Universitäts-Hautklinik Marburg stellten sich Kontrollpersonen mit unauffälligem Hautbefund zur Verfügung. Im einzelnen ergab sich folgende Aufteilung: 21 Patienten mit Urticaria chronica, 7 mit allergischem Arzneimittelexanthem, 18 mit meist ausgedehntem Ekzem, 5 mit Psoriasis vulgaris, 4 mit Akne vulgaris, 5 mit chronisch venöser Insuffizienz der Beine, 1 mit Dermatitis herpetiformis Duhring sowie 20 hautgesunde Versuchspersonen. Eine besondere Auswahl nach Alter und Geschlecht erfolgte nicht: Es wurden 53 männliche und 27 weibliche Personen untersucht, die Altersverteilung lag zwischen 17 und 70 Jahren.

Entsprechend der Aufgabenstellung wurden die Ergebnisse der an Urticaria chronica und an allergischem Arzneimittelexanthem erkrankten Personen als Gruppe der cutan-vasculären Intoleranzreaktionen vom Soforttyp zusammengefaßt. Bei diesen Patienten sprachen durchweg Angaben aus der Anamnese und Verlauf für ein allergisches Geschehen. Die klinische Routinediagnostik führte nur in wenigen Fällen zum Erfolg, wie die folgende Aufstellung zeigt:

Hauttests (Intracutan- und Scratchtest)

positiv (Nr. 44 Tab. I)	= 1 Patient
falsch positiv (Nr. 20 Tab.I)	= 1 Patient
negativ (Nr.2,10,70,71,39,50,55,57,62 Tabl.I)	= 9 Patienten
fragl.positiv (Nr.31,35,45,53,54 Tab.I)	= 5 Patienten
nicht durchgeführt (Nr.66,36,41,56,63,65 Tabl.I)	= 6 Patienten
Erfolg n. <u>Fokalsanierung</u> (Nr.20,69 Tab.I)	= 2 Patienten
Erfolg im <u>Expositionsversuch</u> (Nr.35,66 Tabl.I)	= 2 Patienten
Kein Erfolg im " " (Nr.46,50 Tabl.I)	= 2 Patienten

Diejenigen Patienten, bei denen keine Hauttestungen mit Standard-Allergenreihen oder dem durch die Anamnese verdächtigen Allergen durchgeführt wurden, klagten meist über Beschwerden im Gastro-Intestinal-Bereich, deren Behandlung auch zum Abklingen der Urticaria führte. Fall 66,63 und 65 zeigten ein schweres, ausgedehntes Arzneimittellexanthem, sodaß von Hauttestungen wegen der damit verbundenen Schockgefahr abgesehen wurde. Obwohl ätiologisch und klinisch nur bedingt mit der Urticaria chronica verwandt, wurde ein Fall von Urticaria pigmentosa (Fall Nr. 48) in diese Gruppe aufgenommen und hier mit abgehandelt.

In Anlehnung an die Versuchsanordnung von GOLLUB

und ULIN ³¹ gingen wir folgendermaßen vor:

Dem nüchternen Patienten werden 5000 IE Heparin in Form des Präparates Liquemin (1 ccm = 5000 IE, Hoffmann-La Roche A.-G.) intravenös verabfolgt. 30, 60 und 120 Minuten nach der Heparin-gabe werden Thrombocytenzahl und Recalcifizierungszeit bestimmt. Bei der Thrombocytenzählung konnte der 120-Minutenwert aus technischen Gründen in einigen Fällen nicht ermittelt werden. Auf die Recalcifizierungszeit (RCZ)-Bestimmung nach 120 Minuten wurde meist verzichtet, da die größte Gerinnungszeitverlängerung fast regelmäßig nach 30 Minuten auftrat, danach aber eine langsame Rückkehr zum Ausgangswert erfolgte. Bei einer geringen Anzahl von Patienten wurde wegen der Schwierigkeit einer sauberen Blutentnahme bei schlechten Venenverhältnissen die RCZ nicht bestimmt.

Thrombocytenzählung (direkte Methode im Phasenkontrastverfahren nach FEISSLY und LÜDIN) ^{20,21}:

Die Blutentnahme erfolgt durch Einstich in das Ohrläppchen mittels einer Lanzette. In einer Leukocytenpipette wird dann nach Vorlage von Cocain-Kochsalz-Lösung (Rp. Cocaini hydrochlorici 3,0, NaCl 0,2, Aqu.bidest. ad 100,0) bis zur Marke 0,5, Blut bis zur Marke 1,0 und anschließend Cocainlösung bis zur Marke 11 aufgezogen.

Nach gründlichem Durchmischen des Pipetteninhalts mittels eines elektrisch betriebenen Schüttelapparates für ca. 5 Minuten wird eine Zeiß-Thoma-Kammer gefüllt. Zur Hämolyse und Sedimentierung der Plättchen verbleibt die Zählkammer sodann 25 bis 30 Minuten in der feuchten Kammer. Danach werden die Thrombocyten unter dem Phasenkontrastmikroskop ausgezählt. Die Thrombocytenzahl pro mm^3 errechnet sich, indem die Summe von 5 ausgezählten Kleinquadraten (Rauminhalt $0,25 \text{ mm}^3$), wobei die Doppelränder nicht berücksichtigt werden, mit dem Faktor 1000 multipliziert wird⁵⁴. Zur Kontrolle werden grundsätzlich zwei Kammern ausgezählt und der Mittelwert verwendet.

Bestimmung der Plasma-Recalcifizierungszeit (nach HOWELL)

⁹¹: Eine Kubitalvene wird sauber punktiert und mittels einer Recordspritze, in der eine 3,8 %ige Natrium-Citrat-Lösung vorgelegt worden war, soviel Blut entnommen, daß sich ein Verhältnis von Citrat : Blut wie 1 : 10 ergibt (1 ccm Na-Citratlösung + 9 ccm Blut). Der Spritzeninhalt wird sodann gründlich durchmischt und für 15 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Vom überstehenden Plasma werden jeweils 0,1 ml abpipettiert und in ein bei 37 Grad C im Wasserbad stehendes Röhrchen (lichte Weite etwa 8 mm) gegeben. Diese Plasamenge wird mit 0,1 ml destilliertem

Wasser gemischt und sodann 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung zugeben. Sofort nach der Zugabe des CaCl_2 wird eine Stoppuhr in Gang gebracht. Die Bestimmung der nun einsetzenden Recalcifizierung erfolgt mit der Hähchenmethode ⁵⁸:

Eine Platinöse wird solange durch den Gerinnungsansatz gezogen, bis das erste dünne Fibrinfädchen an der Öse hängen bleibt und damit den Beginn der Gerinnung anzeigt. Die in diesem Moment gestoppte Zeit entspricht der Plasma-Recalcifizierungszeit. Auch hierbei werden grundsätzlich Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

Um Fehlerquellen möglichst auszuschalten, hielten wir folgende Versuchsbedingungen ein ⁹¹:

1. Es wurde nur Chrom-Schwefelsäure-gespültes Glasmaterial verwendet.
2. Bei der Blutentnahme wurde möglichst Schaumbildung in der Spritze vermieden.
3. Zentrifugierdauer und -Umdrehungszahl wurden konstant gehalten.
4. Das Gerinnungsgemisch wurde spätestens 2 Stunden nach der Blutentnahme angesetzt, wobei die Röhrchen mit CaCl_2 -Lösung und Aqu.dest. im Wasserbad bei 37 Grad vorgewärmt waren.

Ergebnisse

Tabelle II zeigt, daß von insgesamt 80 untersuchten Personen 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 5000 IE Heparin nur in 9 Fällen = 11,2% eine Veränderung der Thrombocytenzahl von mehr als $\pm 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert eintrat, hiervon in 4 Fällen ein Plättchenabfall, in 5 Fällen ein Plättchenanstieg. Innerhalb der Versuchsdauer von 120 Minuten nach Heparinegabe wurde bei 18 Personen = 22,5% der Gesamtzahl der Testpersonen eine Abweichung der Plättchenzahl gegenüber dem Ausgangswert von mehr als $\pm 15\%$ beobachtet (Spalte F der Tabelle I), und zwar 10 mal ein Thrombocytenabfall und 8 mal ein Anstieg der Thrombocytenzahl. Hiervon trat die jeweils größte Abweichung in 5 Fällen 30 Minuten, in 10 Fällen 60 Minuten und in 3 Fällen 120 Minuten nach Heparininjektion auf.

Bei 27 Patienten mit Urticaria chronica und allergischem Arzneimittel-exanthem zeigte sich 30 Minuten nach Injektion von 5000 IE Heparin in einem Fall = 3,7% ein Plättchenabfall von mehr als 15% des Ausgangswertes. Während der Gesamtversuchsdauer von 120 Minuten nach Heparinegabe trat bei dieser Gruppe von Erkrankten bei 5 Patienten = 18,5% eine Thrombocytenschwankung von mehr als $\pm 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert auf, und zwar

bei 3 Personen ein Plättchenabfall und bei 2 Personen ein Plättchenanstieg (Tab.II). Hiervon konnte die größte Abweichung vom Ausgangswert einmal 30 Minuten und 4 mal 60 Minuten nach Heparin-gabe beobachtet werden.

Von 20 Normalpersonen fand sich 30 Minuten nach Heparin-injektion in 2 Fällen = 10% (Tab.II) eine Abweichung der Plättchenanzahl von mehr als $\pm 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert, und zwar einmal ein Anstieg und einmal eine Verminderung. Während der Testdauer von 120 Minuten beobachteten wir bei 4 dieser Kontrollpersonen = 20% eine Schwankung der Thrombocytenzahl von mehr als $\pm 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert, 3 mal einen Plättchenabfall und einmal einen Plättchenanstieg. Diese Abweichungen erfolgten in einem Fall 30 Minuten, in 2 Fällen 60 Minuten und in einem Fall 120 Minuten nach der Heparin-gabe.

Bei der Gruppe der an Ekzem erkrankten Patienten ergaben sich ähnliche Verhältnisse (Tab.II), auch bei den übrigen Krankheitsgruppen blieben die Thrombocytenabweichungen innerhalb der obengenannten Fehlergrenze.

Die Ergebnisse der Thrombocytenzählung zeigen somit eine gute Übereinstimmung zwischen der Gesamtzahl der untersuchten Patienten einerseits und den einzelnen Krankheitsgruppen andererseits. In Anlehnung an STORCK

98,99, der für den Thrombocytenabfall nach Allergenexposition einen kritischen Grenzwert von 15% angibt, sowie unter Berücksichtigung der Untersuchungen von COPLEY¹⁹, FIDLAR and WATERS²³ und neuerdings auch BRECHER et al.¹⁵, die eine statistische Fehlerbreite der Thrombocytenzählung im Kapillarblut von zwischen ± 20 und $\pm 24\%$ fanden, legten wir der Auswertung unserer Ergebnisse einen kritischen Grenzwert von $\pm 15\%$ zugrunde.

Die Plasma-Recalcifizierungszeit (RCZ) wurde bei 70 Versuchspersonen bestimmt. Hiervon lag die RCZ vor Heparin-
ringabe bei 65 Personen zwischen 60 und 180 sec., 5 Personen zeigten einen etwas niedrigeren oder höheren Ausgangswert. 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 5000 IE Heparin erreichte die Gerinnungszeitverlängerung in fast allen Fällen ihr Maximum, nach 60 Minuten war sie noch deutlich ausgeprägt, nach 120 Minuten hatte die RCZ meist den Ausgangswert noch nicht wieder ganz erreicht (Tab.I).

Bei 41 von 70 untersuchten Personen fand sich 30 Minuten nach der Heparinzufuhr eine 3 bis 6-fache Verlängerung der RCZ gegenüber dem Ausgangswert (Faktor der Gerinnungszeitverlängerung, Spalte K der Tabelle I), bei 7 Personen war die Gerinnungszeitverlängerung zwischen 1,5 und

3-fach, bei weiteren 11 zwischen 6 und 8-fach. 11 der Untersuchten reagierten mit einer mehr als 8-fachen Verlängerung der RCZ, wovon in 2 Fällen 30 Minuten nach Heparin i.v. mit der Platinhäkchenmethode der Gerinnungseintritt nicht mehr erfaßt werden konnte (Tab.III).

Anhand dieser zur Kontrolle intravenös injizierten Heparins durchgeführten Globalgerinnungszeitbestimmung konnte gleichzeitig eine Aussage über die individuelle Heparinresistenz gemacht werden, unsere Versuchsanordnung entsprach also dem von DE TAKATS¹⁰³ in der Klinik eingeführten Heparintoleranztest in vivo. Gestützt auf die Beobachtung, daß Heparin zumindest im mikrobiellen Bereich einen Anti-Hyaluronidase-Effekt entfaltet^{10,16,64} und bei Dermatosen mit einer vermutlichen Störung im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System eine gute therapeutische Wirksamkeit besitzt⁷², hatte BRAUN-FALCO bei verschiedenen Hauterkrankungen den Heparintoleranztest durchgeführt und bei Ekzem, Dermatitis, Urticaria und anderen vorwiegend exsudativen Hauterkrankungen eine erhöhte Heparinresistenz in vivo und in vitro festgestellt¹². Wir konnten die Ergebnisse BRAUN-FALCO's insofern nicht bestätigen, als sich eine eindeutig auf

einzelne Krankheitsgruppen beschränkte erhöhte Heparinresistenz bei den von uns untersuchten Patienten nicht fand. Vielmehr zeigte sich eine individuell verschieden große Toleranz gegenüber intravenös injiziertem Heparin (Tab. III). Dieses unterschiedliche Verhalten gegenüber Heparin könnte, obwohl unsere Patienten mehrere Stunden vor Testbeginn nüchtern gehalten wurden, neben anderen Faktoren auch durch eine verschieden ausgeprägte Lipämie beeinflusst worden sein ^{28,47,83}. Wir müssen allerdings mit Nachdruck darauf hinweisen, daß die oft erheblichen Unterschiede in der Gerinnungszeitverlängerung nach Heparin-gabe nicht immer als Ausdruck einer individuell verschiedenen gerinnungsphysiologischen Ausgangssituation gedeutet werden dürfen, sondern auch auf Unzulänglichkeiten, die die Methoden der Globalgerinnungszeitbestimmungen nach großen Dosen Heparin mit sich bringen ^{34,51,57}, beruhen. In vitro-Tests, bei denen nur kleinste Mengen Heparin zugesetzt werden ¹¹, berücksichtigen zwar nicht den "Inkubationseffekt" injizierten Heparins ^{51,67}, ergeben aber weitaus genauere Ergebnisse.

Tabelle I

Anzahl der Thrombocyten/mm³ und Recalcifizierungszeiten (RCZ) bei Normalpersonen und verschiedenen Dermatosen. (Die Thrombocytenzahlen sind mit 1000 zu multiplizieren, die Recalcifizierungszeiten werden in Sekunden angegeben).

A = Anzahl der Plättchen vor Testbeginn, B = 30 Minuten nach 5000 IE Heparin, C = 60 Minuten nach Heparin-gabe, D = 120 Minuten nach Heparin-gabe.

E = Veränderung der Thrombocyten in % gegenüber dem Ausgangswert nach 30 Minuten, F = maximale Abweichung der Thrombocytenzahl vom Ausgangswert in % innerhalb der Gesamtversuchsdauer von 120 Minuten nach der Heparininjektion.

G = RCZ vor Testbeginn, H = RCZ 30 Minuten nach Heparin-gabe, I = RCZ 60 Minuten nach Heparininjektion, K = Faktor der Gerinnungszeitverlängerung gegenüber dem Ausgangswert 30 Minuten nach Heparininjektion (Werte abgerundet auf eine Stelle nach dem Komma).

Normalpersonen

Nr.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
3	140	116	119	125	-17,0	-17,0	120	620	430	5,2
12	211	204	199	175	- 3,3	-17,0	110	740	765	6,7
9	248	216	238	218	-13,0	-13,0	130	1293	827	10,0
15	265	282	300	275	+ 6,5	+13,0	130	565	495	4,4
22	245	247	242	257	-, -	+ 4,5	85	630	355	7,4
23	131	139	125	124	+ 6,0	+ 6,0	120	740	700	6,2
24	318	338	285	327	+ 6,0	-10,5	90	1025	525	11,4
25	207	194	203	200	- 6,5	- 6,5	115	1080	600	9,4
26	112	142	154	139	+26,7	+37,5	RCZ nicht bestimmt			
29	178	163	150	156	- 8,4	-15,5	110	∞	525	
49	284	294	311	282	+ 3,5	+ 9,8	80	840	600	10,5
67	176	180	174	-	+ 2,2	+ 2,2	140	660	250	4,7
72	173	192	183	185	+11,0	+11,0	100	520	540	5,2
73	226	233	239	220	+ 3,0	+ 5,6	100	150	180	1,5
74	260	279	238	288	+ 7,1	+10,7	RCZ nicht bestimmt			
75	143	151	161	158	+ 5,5	+12,5	125	330	285	2,6
76	200	189	187	193	- 5,5	- 6,3	155	600	300	3,9
77	223	213	207	210	- 4,5	- 7,0	90	570	210	6,4
80	194	193	188	-	-, -	-, -	90	520	480	5,8
78	169	171	180	174	+ 1,3	+ 6,3	105	495	220	4,7

Urticaria chronica

Nr.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
2	180	205	205	-	+14,0	+14,0	114	560	465	4,9
20	241	225	225	247	- 6,5	- 6,5	85	530	405	6,2
31	185	188	211	212	+ 1,8	+14,0	200	∞	900	
35	385	382	350	390	- 1,0	- 9,0	RCZ nicht bestimmt			
36	150	162	167	140	+11,1	+11,1	147	610	960	4,1
38	405	409	394	-	+ 1,0	- 2,5	150	800	670	5,3
39	208	225	197	212	+ 8,0	- 5,0	RCZ nicht bestimmt			
41	281	257	238	260	- 8,5	-15,2	125	360	312	2,9
44	225	254	218	231	+12,8	+12,8	120	470	390	3,9
45	225	219	213	245	- 2,5	+ 9,0	RCZ nicht bestimmt			
46	469	475	507	487	+ 1,0	+ 8,0	115	380	190	3,3
50	240	227	228	215	- 5,0	-10,3	110	580	240	5,3
52	266	246	232	240	- 7,0	-12,8	RCZ nicht bestimmt			
53	154	171	208	192	+11,0	+35,0	80	1020	720	12,8
54	258	218	228	224	-15,5	-15,5	255	1310	750	5,1
56	225	208	204	230	- 7,5	- 9,5	125	850	750	6,8
57	220	203	196	193	- 7,5	-11,0	120	550	545	4,6
62	195	194	189	196	-,-	- 3,0	110	540	570	4,9
69	245	246	220	231	-,-	-10,2	50	230	180	4,6
48	91	98	118	94	+ 8,2	+29,0	90	320	290	3,5

Allergisches Arzneimittellexan- them

Nr.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
10	197	172	161	194	-12,5	-18,2	130	720	560	5,5
55	240	215	215	226	-10,4	-10,4	170	840	780	4,9
63	173	194	199	196	+12,0	+15,0	90	440	390	4,9
70	220	211	210	207	- 4,0	- 6,0	165	960	480	5,8
65	179	184	175	180	+ 2,6	+ 2,6	55	190	100	3,5
66	257	229	272	262	-11,0	-11,0	90	450	360	5,0
71	258	259	249	240	-,-	- 7,0	120	920	780	7,7

Ekzem

1	297	213	236	255	-28,1	-28,1	125	405	240	3,3
6	266	262	227	241	-,-	-14,5	350	1020	830	2,9
7	338	321	345	295	- 8,0	-12,5	125	573	382	4,6
13	172	161	170	-	- 6,3	- 6,3	130	340	320	2,6
19	248	231	248	262	- 6,5	- 6,5	65	440	270	6,8
27	312	319	358	302	+ 1,5	+14,0	73	820	480	11,2
34	141	133	155	-	- 5,6	+ 9,8	60	180	120	3,0
30	191	199	202	174	+ 4,2	- 8,7	110	670	420	6,1
32	232	242	226	250	+ 4,3	+ 7,6	70	400	300	5,7
37	233	249	254	241	+ 7,0	+ 9,0	110	540	855	4,9
42	319	292	247	242	- 8,2	-24,0	135	510	420	3,8

Nr.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
43	270	257	267	240	- 5,0	-11,0	90	570	450	6,4
47	172	187	177	175	+ 8,5	+ 8,5	85	330	330	3,9
51	207	224	215	-	+ 8,2	+ 8,2	RCZ nicht bestimmt			
58	210	197	213	204	- 6,2	- 6,2	120	590	480	4,9
60	190	189	210	175	-, -	+10,4	135	495	600	3,7
61	190	183	187	188	- 3,7	- 3,7	150	450	470	3,0
64	227	234	219	220	+ 3,0	- 3,5	45	160	190	3,6

M o r b u s D u h r i n g

28	256	316	327	284	+23,0	+27,5	80	330	500	4,1
----	-----	-----	-----	-----	-------	-------	----	-----	-----	-----

U l c u s c r u r i s

8	180	172	155	175	- 4,5	-13,6	142	1200	720	8,6
11	241	230	259	-	- 4,5	- 4,5	100	345	310	3,5
40	306	310	365	363	+ 1,2	+17,5	120	840	495	7,0
14	195	225	193	179	+15,2	+15,2	160	495	330	3,1
79	246	240	233	232	- 2,5	- 5,5	90	255	200	2,8

P s o r i a s i s v u l g a r i s

Nr.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
16	164	148	143	147	- 9,6	-12,7	150	1100	730	7,3
17	196	212	190	213	+ 8,0	+ 8,2	RCZ nicht bestimmt			
21	287	300	284	260	+ 4,5	- 9,5	115	600	330	5,3
59	171	165	173	190	- 3,5	+11,0	170	480	420	2,8
68	139	189	164	170	+36,0	+36,0	60	180	110	3,0

A k n e v u l g a r i s

4	163	165	185	174	+ 1,5	+13,8	100	535	310	5,4
5	202	180	157	176	-10,8	-22,2	RCZ nicht bestimmt			
18	292	235	249	253	-19,5	-19,5	82	1120	630	13,7
33	117	136	120	138	+16,0	+17,7	75	650	540	8,7

Tabelle II

Aufteilung des Patientenmaterials (Gesamtzahl, Normalpersonen und verschiedene Dermatosen) nach dem Gesichtspunkt der prozentualen Abweichung der Thrombocytenzahl vom Ausgangswert

a) 30 Minuten nach 5000 IE Heparin intravenös

b) innerhalb von 120 Minuten nach Heparin-gabe.

(1. Spalte: Abweichung in %)

Anzahl der Patienten

a)	gesamt	Urticaria allerg.Arzn.Exanth.	Ekzem	Normalpers.
0 bis - 5	19	7	4	4
-5 bis -15	20	8	6	4
über -15	4	1	1	1
0 bis + 5	15	4	4	4
+5 bis +15	17	7	3	6
über +15	5	-	-	1
über + 15 insgesamt	9 (11,2%)	1 (3,7%)	1 (5,5%)	2 (10%)

Anzahl der Patienten

b)	gesamt	Urticaria allerg.Arzn.Exanth.	Ekzem	Normalpers.
0 bis - 5	7	3	2	1
-5 bis -15	28	11	7	6
über -15	10	3	2	3
0 bis + 5	3	1	-	2
+5 bis +15	24	7	7	7
über +15	8	2	-	1
über ± 15 insgesamt	18 (22,5%)	5 (18,2%)	2 (11%)	4 (20%)

Tabelle III

Faktor der Gerinnungszeitverlängerung bei verschiedenen
Dermatosen (Erläuterungen siehe Text)

Faktor der Gerinnungszeitverlängerung:	1 - 3	3 - 6	6 - 8	über 8
16 Normalpersonen, davon	2	7	4	3
18 Ekzem, "	2	12	3	1
15 Urticaria, "	1	11	2	1
7 allerg.Arznei- mittelexanthem, "	-	6	1	-

Diskussion

Bei den von uns untersuchten Normalpersonen und dermatologischen Patienten wich die Plättchenzahl im peripheren Blut 30 Minuten nach der intravenösen Injektion von 5000 IE Heparin in höchstens 11% der Fälle, innerhalb von 120 Minuten nach der Heparinegabe in 18 - 22% der Fälle um mehr als $\pm$ 15% vom Ausgangswert ab. Tab. I zeigt, daß diese unerheblichen Abweichungen keineswegs nur in einer Verminderung der Plättchenzahl, sondern ebenso häufig in einem Anstieg bestanden. Es zeigte sich somit kein charakteristisches Verhalten der Thrombocyten nach Heparininjektion, und zwar weder bei der Gruppe der cutan-vaskulären Intoleranzreaktionen noch bei den zum Vergleich untersuchten Krankheitsgruppen. Insbesondere ließ sich kein heparinogener Plättchenabfall feststellen.

Wie einleitend bereits erwähnt, wird seit vielen Jahren eine Wirkung des Heparins auf die zellulären Bestandteile des Blutes, insbesondere die Blutplättchen, diskutiert. Zahlreiche hämatologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen über dieses Problem liegen vor. So beobachteten COPLEY und ROBB¹⁹ einen initialen Thrombocytenabfall von mehr als 20% etwa 15 - 20 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Heparin bei

Hunden, dem der Wiederanstieg der Plättchenzahl alsbald folgte. Dieser Effekt war unabhängig von der Heparindosis und trat bei über der Hälfte der untersuchten Tiere auf. Als nicht ganz befriedigende Erklärung für dieses Phänomen, das sich im übrigen bei Katzen nicht auslösen ließ, stellten die Autoren zwei Möglichkeiten zur Diskussion: Entweder Zerfall und nachfolgende Neubildung der Plättchen, oder Spontanagglutination und danach Neuverteilung der Thrombocyten. Andere Autoren 9,24,70,80,116 wiesen ebenfalls auf diesen thrombocytopenischen Effekt des Heparins hin, einige allerdings mit der Einschränkung, daß der Höhepunkt der Thrombocytenverminderung bereits nach 3 - 4 Minuten und nur nach kleinen Dosen Heparin vorübergehend auftritt 9,116. Gleichzeitig soll es zu einer mikroskopisch sichtbaren vermehrten Agglutinationstendenz der Plättchen kommen 9,24,116. Diese vorübergehende Thrombocytopenie nach Heparineingabe ist nach MARMONT und Mitarb. 68 nur im Kapillarblut, nicht aber im Venenblut nachweisbar.

Dem stehen zahlreiche Untersuchungen mit gegenteiligen Ergebnissen entgegen: BEST und Mitarb. 8 konnten zeigen, daß die Thrombocyten nach hohen Heparindosen ihre Agglutinationsfähigkeit vollkommen verlieren. Ähnliche Beobachtungen machten in der Folgezeit ZUCKER 117

sowie BARANOFSKY and QUICK ⁶. Neuere Autoren ^{53,69,82,84} sind der Ansicht, daß Heparin grundsätzlich einen stabilisierenden Effekt auf die Plättchen ausübt, ihrer spontanen Agglutinationstendenz entgegenwirkt und niemals zu einem Thrombocytenabfall im strömenden Blut führt. Diese Untersuchungsergebnisse entsprechen weitgehend den unsrigen. Die Ursache für die offenbar grundsätzlich unterschiedlichen Ansichten zum Problem eines heparinogenen cytopenischen Effekts sehen QUICK und Mitarb. ⁸², neuerdings auch GASTPAR ²⁸, deren Meinung wir uns hier anschließen, in Verunreinigungen der zu Beginn der Antikoagulantienära gebräuchlichen Heparinpräparate, die zur Verminderung der Thrombocytenzahl im strömenden Blut geführt haben könnten. Andererseits wird auch die Möglichkeit diskutiert, daß nur Hunde, nicht aber menschliche Versuchspersonen, auf intravenös zugeführtes Heparin mit einem Plättchenabfall reagieren.

Hochgereinigte Heparinpräparate standen hingegen GOLLUB und ULIN zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Untersuchungen zu Fragen der Blutkonservierung und -transfusion ^{29,30,105,115} bei 7 gesunden Versuchspersonen 30 Minuten nach der intravenösen Gabe von 4000 IE der Heparinpräparate Liquemin und Organon einen Thrombocytenabfall zwischen 17 und 60% fanden ³¹. Unter Ein-

haltung derselben Versuchsbedingungen und fast gleichem methodischen Vorgehen konnten wir bei 80 Versuchspersonen, davon 20 hautgesunden Normalpersonen, keine Verminderung der Thrombocyten beobachten. Die geringfügigen Abweichungen der Thrombocytenzahl vom Ausgangswert erfolgten zudem nicht regelmäßig, 30 Minuten, wie GOLLUB und ULIN beschreiben, sondern ebenso häufig 60 Minuten, manchmal auch noch 120 Minuten nach der Heparininjektion. Eine überzeugende Erklärung für die Divergenz zwischen den Ergebnissen, die die obengenannten Autoren erzielten, und den unsrigen können wir nicht geben, glauben jedoch, daß Testresultaten, die an 7 Versuchspersonen gewonnen werden, eine unzureichende Aussagekraft beizumessen ist.

Im Hinblick auf die dermatologisch-allergologische Fragestellung, die Anlass zu unserer Untersuchung war, läßt sich auf Grund unserer Ergebnisse folgendes sagen: Alle 80 untersuchten Personen, also auch die Gruppe der Normalpersonen und die an Urticaria und allergischem Arzneimittlexanthem erkrankten Patienten, zeigten ein indifferentes Verhalten der Blutplättchen nach intravenöser Heparin-gabe ohne wesentliche Abweichungen vom Ausgangswert. Auch eine mikroskopisch sichtbar vermehrte Agglutinationstendenz ließ sich nicht nachweisen. Die

eingangs aufgestellte Arbeitshypothese, daß sich die Blutplättchen eines im Sinne einer cutan-vasculären Intoleranzreaktion vom Soforttyp veränderten Organismus auf intravenös zugeführtes Heparin anders verhalten würden als diejenigen einer normergisch reagierenden Versuchsperson, ist somit hinfällig geworden.

Dieses an menschlichen Versuchspersonen erzielte negative Ergebnis ist als eine Bestätigung der von INDERBITZIN auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen aufgestellten Behauptung, daß allergische Cytopenien nicht allein durch eine Hyperheparinämie bedingt sind, zu werten ⁴⁸. Man wird jedoch hieraus nicht ohne weiteres schließen dürfen, daß die Ausschüttung von Heparin für die während eines anaphylaktischen Schocks auftretenden Thrombopenien überhaupt nicht von Bedeutung ist. Zur Beantwortung dieser Frage wäre eine hinreichend genaue Kenntnis über die körpereigene Produktion von Heparin bei norm- und hyperergisch reagierenden Personen notwendig. Hierüber liegen jedoch bisher nur wenige und unvollständige Angaben vor, zumal "der absolute Heparinegehalt des menschlichen Blutes auch heute noch eine sehr umstrittene Frage ist" (GASTPAR ²⁸). Wahrscheinlich bedarf es technisch sehr schwieriger vergleichender Untersuchungen biochemischer Art ⁶⁶, da

gerinnungsphysiologisch messbare Mengen endogenen Heparins bisher nur im Schock, und da auch nur beim Hund, nachgewiesen werden konnten⁵⁰. Bei der von uns angewandten vergleichbar groben Methode der RCZ-Bestimmung konnten wir eine auf eine Hyperheparinämie bei Allergikern hindeutende Differenz zu anderen Patienten nicht feststellen (Tabelle I, Spalte A). Zukünftige Untersuchungen werden sich auf die Frage konzentrieren müssen, ob das vom Körper produzierte, "endogene", protein-gebundene Heparin und das exogen zugeführte Heparin in allen physiologischen Situationen des Organismus, also auch während des hyperergischen Geschehens, eine qualitativ und quantitativ identische Wirksamkeit besitzen. Erst nachdem dieses Problem befriedigend gelöst ist, wird man vielleicht beurteilen können, ob vom Körper produziertes Heparin, sei es an Eiweiß gekoppelt oder ein während der allergischen Reaktion von seiner Proteinträgersubstanz enzymatisch gelöster Mediatorstoff⁷¹, Cytopenien hervorrufen kann. Exogen zugeführtes Heparin besitzt diesen Effekt auf jeden Fall nicht, wie wir auf Grund unserer Ergebnisse aussagen können.

Die Frage, welche der von ACKROYD, MIESCHER, MOESCHLIN und INDERBITZIN aufgestellten Theorien über den Pathomechanismus allergischer Cytopenien die wahren

Gegebenheiten trifft oder ihnen zumindest nahek kommt, ist auch weiterhin ein offenes Problem, dessen Lösung zukünftiger Forschungsarbeit vorbehalten bleibt. Solange der Reaktionsmechanismus letztendlich nicht geklärt ist, sollte die praktische Anwendung in Form von Testmethoden, die sich auf eine Änderung des Verhaltens der Blutplättchen nach Allergenzufuhr stützen, nicht überbewertet und nur als eine Ergänzung der gesamten, verfügbaren klinischen Diagnostik gesehen werden.

Zusammenfassung

1. Ausgehend von INDERBITZIN's Vorstellung, daß die Ausschüttung körpereigenen Heparins bei der Entstehung anaphylaktischer Cytopenien eine Rolle spielt, wurde im Hinblick auf dermatologische Allergietestungen, die sich auf einen thrombopenischen Effekt nach Allergenexposition stützen, der Frage nachgegangen, wie sich die Blutplättchen bei allergischen Dermatosen vom cutan-vasculären Typ nach intravenöser Gabe von Heparin verhalten.

2. Zur Untersuchung kamen 28 Patienten mit Urticaria chronica und allergischem Arzneimittlexanthem, zusammengefaßt als Gruppe der cutan-vasculären Intoleranzreaktionen vom Soforttyp, sowie als Vergleich hierzu 20 Personen mit unauffälligem Hautbefund, 18 an Allergien vom Spättyp (Ekzem) Erkrankte und 15 weitere Patienten mit verschiedenen Dermatosen, -insgesamt 80 Versuchspersonen. Von diesen 80 Patienten zeigten 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 5000 IE Heparin nur 9 = 11,2%, innerhalb der Gesamtversuchsdauer von 120 Minuten nur 18 = 22,5% eine Veränderung der Thrombocytenzahl von mehr als $\pm 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert vor Heparingabe. Diese Abweichung bestand nicht nur in

einem Abfall, sondern ebenso häufig in einem leichten Anstieg der Plättchenzahl. Ähnlich wie bei der Gesamtanzahl der untersuchten Patienten verhielten sich auch die Thrombocyten bei den zu einzelnen Gruppen zusammengefaßten dermatologischen Erkrankungen. Hierbei wurde ein besonderes Verhalten der Plättchen bei der Gruppe der cutan-vasculären Intoleranzreaktionen (Urticaria und allergisches Arzneimittlexanthem) nicht deutlich.

Nach intravenöser Heparin-gabe verhielten sich die Thrombocyten bei den von uns untersuchten Personen mit unauffälligem Hautbefund und allen dermatologisch Erkrankten somit uncharakteristisch. Im Gegensatz zu GOLLUB und ULLM konnten wir einen heparinogenen thrombopenischen Effekt in vivo nicht feststellen.

3. Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die zur Entstehung allergisch bedingter Cytopenien führen könnten, werden diskutiert und Ansätze zu weiteren Untersuchungen aufgezeigt.

4. Die zur Kontrolle intravenös injizierten Heparins parallel bestimmten Recalcifizierungszeiten wurden als Heparintoleranztest in vivo ausgewertet. Eine deutlich unterschiedliche Heparinresistenz zwischen den von uns untersuchten Hauterkrankungen konnten wir nicht fest-

stellen. In diesem Zusammenhang wird auf die Schwierigkeit einer exakten Globalgerinnungszeitbestimmung nach hohen Dosen Heparin hingewiesen.

Literaturverzeichnis

1. Ackroyd, J.F.: The pathogenesis of thrombocytopenic purpura due to hypersensitivity to Sedormid. Clin. Sci. 7, 249-283 (1949)
2. Ackroyd, J.F.: Sedormid purpura: an immunological study of a form of drug hypersensitivity. Progr. Allergy 2, 531-572 (1952)
3. Ackroyd, J.F.: Thrombocytopenic purpura due to hypersensitivity to the antihistaminic drug Antazoline (2(N-Phenyl-N-Benzyl-Amino-Methyl) Imidazoline) (Abstract). Sang 26, 115-117 (1955)
4. Asboe-Hansen, G.: Dermatologic aspects of mast cell activity. Dermatologica (Basel) 128, 51-67 (1964)
5. Austin, V.T.: Chronic anaemia and leukopenia in combined Acetanilid (Phenacetin) and Aminopyrine (Aminophenazon) poisoning. J.Amer.Med.Ass. 120, 911-913 (1942)
6. Baranofsky, I.D. and A.J.Quick: Heparin and the agglutination of platelets in vitro. Exp.Biol.Proc. 53, 173-174 (1943)
7. Behring, E. v.: Experimentelle Analyse und Theorie der anaphylaktischen und apotoxischen Vergiftung. Dtsch.med.Wschr. 42 (40.Jhg.) 1857-1860 (1914)
8. Best, C.H.C. Campell and D.L.MaxLean: Heparin and the foramation of white thrombi. J. Physiol.(Lond.) 92, 20-31 (1938)

9. Best, C.H. and L.B.Jaques: Heparin in blood clotting and thrombosis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 49, 501-511 (1948)
10. Borrie, P., M.B. Cantab, M.R.C.P.: The Heparin tolerance test in lupus erythematosus
Brit.J.Derm. 63, 21-27 (1951)
11. Bounameaux, Y.: Etude statistique d'un test de tolérance à l'héparine in vitro chez l'homme.
Acta haemat.(Basel) 11, 31-39 (1954)
12. Braun-Falco, O.: Der Heparintoleranztest in vitro und in vivo bei verschiedenen Dermatosen.
Hautarzt 2, 25-29 (1954)
13. Braun-Falco, O.: Morphologische und pharmakologische Untersuchungen zur Frage der Histaminabgabe durch Mastzellen. Gleichzeitig ein Beitrag zum Pathomechanismus der Erektilität der Effloreszenzen bei Urticaria pigmentosa.
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 199, 197-211 (1955)
14. Braun-Falco, O. und J.Jung: Über klinische und experimentelle Beobachtungen bei einem Fall von diffuser Haut-Mastocytose.
Arch.klin.exp.Derm.213, 639-650 (1961)
15. Brecher, G., M.Schneiderman and E.P.Cronkite: The reproducibility and constancy of the platelet count.
Amer.J.Clin.Path. 23, 15-26 (1953)
16. Burkl, W.: Originalabhandlung: Über Mastzellen und ihre Aufgaben.
Wien.klin.Wschr. 64, 411-415 (1952)
17. Caccialanya, P. and M.Compain: Significance of heparin and its relationship to Urticaria pigmentosa.
Hautarzt 2, 356-359 (1951)

18. Cass, R., J.F. Riley and G.B. West: Heparin and Histamin in mast cell tumours from dogs.
Nature (Lond.) 174, 318-319 (1954)
19. Copley, A.L. and T.P. Robb: Studies on platelets:
III. The effect of Heparin in vivo on
the platelet count in mice and dogs.
Amer.J.Clin.Path. 12, 563-570 (1942)
20. Feissly, R. und H. Lüdin: Microscopie par contrastes
de phases.
Rev. Hémat. 4, 481-491 (1949)
21. Feissly, R. et H. Lüdin: Action de la cocaine sur les
plaquettes sanguines.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 7, C9 (1949)
22. Feldberg, W. and M.Schachter: Histamin release by horse
serum from skin of the sensitized dog
and nonsensitized cat.
J.Physiol.(Lond.) 118, 124-134 (1952)
23. Fidler, E. and E.T.Waters: The behaviour of platelets
in anaphylactic and peptone shock.
J.Immunol. 52, 315-323 (1946)
24. Fidler, E. and L.B.Jaques: The effect of commercial
heparin on the platelet count.
J.Lab.Clin.Med. 33, 1410-1423 (1948)
25. Fleck, M.: Erfahrungen mit Hauttestungen bei Urti-
caria und Quinckeschem Ödem.
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 193, 610-627(1952)
26. Fleck, M.: Allergische und toxische Schädigungen
der Haut: Urticaria
in Gottron, H.A. und W.Schönfeld:
Dermatologie und Venerologie Bd.3
Thieme-Verlag Stuttgart
S. 265-298 (1959)

27. Frieboes, W.: Die Bedeutung der Testproben für die Haut
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 177, 35-63 (1938)
28. Gastpar, H.: Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparins.
F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart
S. 2 ff., 18-26, 45-46, 55 ff. und 74-81
(1965)
29. Gollub S., A.W.Ulin, H.S. Winchell, E.Ehrlich and W.Weiss: Hemorrhagic diathesis associated with massive transfusion.
Surgery 45, 204-222 (1959)
30. Gollub, S., H.S.Winchell, E.Ehrlich and A.Ulin: Thrombocytopenia in massive transfusion, (Mechanism of production and evaluation of role in producing abnormal bleeding).
Surgery 45, 366-370 (1959)
31. Gollub, S. and W.A.Ulin: Heparin-induced thrombocytopenia in man.
J.Lab.Clin.Med. 59, 430-435 (1962)
32. Gronemeyer, W.: Urticaria, Quincke-Odem und verwandte Zustände.
in Hansen, K.: Allergie
3. Aufl. Thieme-Verlag Stuttgart
S. 763-783 (1957)
33. Gronemeyer, W.: Arzneimittelallergie
in Hansen, K.: Allergie
3. Aufl. Thieme-Verlag Stuttgart
S. 374-421 (1957)
34. Gross, R., J. Heuer und K. Solth: Quantitative Beziehungen zwischen Heparin und Thrombocyten.
Acta haemat. (Basel) 16, 147-157 (1956)

35. Hansen, K.: Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten
in Hansen, K.: Allergie
3.Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart
S. 244-277 (1957)
36. Hartl, W.: Arzneimittelallergische Immunreaktionen.
Dtsch.med.Wschr. 91, 1498-1501 (1966)
37. Hartl, W. und A. Puxeddu: Zur Frage der Spezifität
arzneimittelallergischer Immunreaktionen
durch aminophenazonhaltige Antirheumatica
Klin.Wschr. 44, 30-32 (1966)
38. Hoigné, R., H. Frey und H. Storck: Über die Bedeutung
der Thrombocyten bei allergischen Vorgängen. III. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des Antikörpergehaltes der Thrombocyten.
Schweiz.med.Wschr. 83, 721-723 (1953)
39. Hoigné, R. und H. Storck: Über die Bedeutung der Thrombocyten bei allergischen Vorgängen. II. Mitteilung: Thrombocytenagglutination im Patientenblut nach Zugabe von Allergenen.
Schweiz.med.Wschr. 83, 718-721 (1953)
40. Hoigné, R., P. u. J. Flückiger, H. Storck und F. Koller:
Über die Bedeutung der Thrombocyten bei allergischen Vorgängen. IV. Mitteilung: Thrombocytentest "in vitro" in Fällen von medikamentöser Allergie.
Schweiz.med.Wschr. 84, 1168-1174 (1954)
41. Hoigné, R., W. Grossmann und H. Storck: Neue serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergene. I. Mitteilung: Methodik und erste klinische Erfahrung.
Schweiz.med.Wschr. 85, 578-586 (1955)
42. Hoigné, R., W. Grossmann und H. Storck: New serological method for demonstrating sensitivity to allergens.
Int.Arch.Allergy 8, 103-112 (1956)

43. Holländer, L. und P. Miescher: Der heutige Stand der Immunhämatologie.
Praxis 44, 65-73 (1955)
44. Holler, G., L. Krumer, G. Kollert und O. Köpf: Allergische Zustandsbilder bei Penicillinanwendung.
Wien.med.Wschr. 35/36, 660-666 (1951)
45. Holmgren, H. und O. Wilander: Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlich'schen Mastzellen.
Z.mikr.-anat.Forsch. 42, 242-278 (1937)
46. Hüllstrung, H.: Über die Brauchbarkeit des leukopenischen Index in der Diagnostik alimentärer Allergien.
Arch.Derm.Syph. (Berl.) 193, 42-55 (1951)
47. Inderbitzin, Th.: Experimente zum Fettstoffwechsel. Seine Beeinflußbarkeit durch Heparin und andere hochmolekulare Substanzen.
Schweiz.med.Wschr. 85, 675-682 (1955)
48. Inderbitzin, Th.: Zur Frage der anaphylaktischen Cytopenien.
Dermatologica (Basel) 110, 283-288 (1955)
49. Inderbitzin, Th.: Das Problem der allergischen Reaktionsmechanismen (eine analytische Studie).
Int.Arch.Allergy 2, 146-188 (1956)
50. Jaques, L.B. and E.T. Waters: The identity and origin of the anticoagulant of anaphylactic shock in the dog.
J.Physiol.(Lond.) 99, 454-466 (1941)
51. Jaques, L.B. and A.G. Ricker: The relationship between heparin dosage and clotting time.
Blood 3, 1197-1212 (1948)

52. Jucker, P.: Der Leukocytensturz nach intravenöser Heparininjektion bei Kaninchen und beim Menschen. Seine Bedeutung für die Bluttransfusion.
Klin.Wschr. 22, 221-227 (1943)
53. Jürgens, R.: Pharmakologische Beeinflussung der Blutgerinnung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 222, 107-153 (1954)
54. Jürgens, J. und F.K.Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Thieme-Verlag Stuttgart
S. 127-128 (1959)
55. Keining, E. und O.Braun-Falco: Dermatologie und Venerologie.
J.F. Lehmanns Verlag München
S. 331 ff. (1961)
56. Kissmeyer-Nielsen, F.: Demonstration of platelet antibodies by haemagglutination of antigen-coated tanned erythrocytes.
Sang 26, 117-123 (1955)
57. Koller, F.: Über die klinische Bedeutung der Blutgerinnungsstörungen (Kurzvortrag).
Schweiz.med.Wschr. 75, 290 (1945)
58. Koller, F. und C. Usteri: Methodisches zur Bestimmung der Gerinnungszeit.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 6, C9 (1948)
59. Korn, E.D.: The synthesis of heparin in mouse mast cell tumor slices.
J.Amer.chem.Soc. 80, 1520-1521 (1958)
60. Lindemayr, W.: Diskussion über das Problem der physikalischen Allergie an Hand eines Falles von Kälteurticaria.
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 193, 161-169 (1951)

61. Lindemayr, W.: Arzneiexantheme
in Gottron, H.A. und W. Schönfeld:
Dermatologie und Venerologie
Bd. 3, Thieme-Verlag Stuttgart
S. 327-383 (1959)
62. Lübbers, P.: Blutbildende Organe und Blut
in Hansen, K.: Allergie.
3. Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart
S. 858-870 (1957)
63. Macintosh, F.C. and W.D.M. Paton: The liberation of
histamin by certain organic bases.
J.Physiol.(Lond.) 109, 190-219 (1949)
64. McLean, D.: The in-vivo decapsulation of strepto-
cocci by hyaluronidase.
J.Path.Bact. 54, 284-286 (1942)
65. Malinvaud, G. et J. Dausset: Etudes sur les thrombo-
agglutinines au moyen de la méthode
d'agitation.
Sang 26, 123-130 (1955)
66. Marbet, R. und A. Winterstein: Zur Kenntnis der Muco-
polysaccharide, insbesondere der Heparine.
Experientia (Basel) 8, 41-44 (1952)
67. Marbet, R. und A. Winterstein: Probleme der Blutgerin-
nung: Über die Wirkung von Antikoagulan-
tien des Heparintypus auf die 1. Phase
der Blutgerinnung.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 10, 528-542
(1952)
68. Marmont, A., A. Palmieri and S. Giacca: The effect of
heparin on the capillary and venous plate-
let counts in man.
Blood 11, 93 (1956)
69. Marx, R.: Ein neues Anticoagulans und Antithrombo-
ticum vom Typ der Heparin-Körper.
Arzneimittel-Forsch. 6, 11-13 (1956)

70. Matis, P.: Zur optimalen Durchführung gerinnungs-
hemmender Maßnahmen.
Arzneimittel-Forsch. 3, 613-616 (1955)
71. Menkin, V.: zit. nach Lübbers, P. = 62.
72. Meyer-De Schmid, J.J. et A. Neuman: Le traitement de
l'urticaria chronique par l'héparine.
Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 59, 286-287
(1952)
73. Michel, H.: Überempfindlichkeitserscheinungen gegen
Arzneimittel und moderne Industrie-
stoffe.
Mkurse ärztl.Fortbild. 1, 12-18 (1966)
74. Miescher, G.: Die Bedeutung der Testproben für die
Haut.
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 177, 8-35 (1938)
75. Miescher, G.: Sensibilisierung durch Arzneimittel.
Schweiz.med.Wschr. 76, 309-316 (1946)
76. Miescher, P., S. Cruchaud et G.Hemmeler: Nouvelles
acquisitions concernant la pathogénèse
de la thrombocytopénie essentielle.
Helv.med.Acta 19, 434-441 (1952)
77. Miescher, P. und A. Miescher: Die Sedormid-Anaphylaxie.
Schweiz.med.Wschr. 82, 1279-1282 (1952)
78. Moeschlin, S.: Weitere Beobachtungen über Immunleuko-
penien und -agranulocytosen.
Schweiz.med.Wschr. 84, 1100-1103 (1954)
79. Müller, E.: Ätiologische und katamnestische Unter-
suchungen über Urticaria.
Arch.Derm.Syph.(Berl.) 196, 375-402
(1953)

80. Nicola de, P. and G.M. Mazzeti: Thrombelastographic observations on the characteristics of hemophilic, thrombocytopenic and heparinized blood.
Blood 11, 71-80 (1956)
81. Nilzén, A.: The thrombocyte decrease in food allergy and the influence of ACTH thereon.
Acta derm.-venerol.(Stockh.) 33, 456-462 (1953)
82. Perkins, H.A., J.J. Osborn and F.Gerbode: The effect of heparin on the platelet count in vitro, - with particular reference to the collection of blood for extracorporeal circulation.
Amer.J.Clin.Path. 30, 397-403 (1958)
83. Perlick, E.: Antikoagulantien.
2. Aufl., Thieme-Verlag Leipzig
S. 67 ff. (1959)
84. Quick, A.J., J.N. Shanberge and M. Stefanini: The effect of heparin on platelets in vivo.
J.Lab.Clin.Med. 33, 1424-1430 (1948)
85. Quivy, D.: La coagulation sanguine chez le chien au cours de divers chocs libérateurs d'Héparine ou d'Histamine.
Arch.int.Pharmacodyn. 105, 429-437 (1956)
86. Rocha e Silva, M., A.E. Scroggie, E. Fidler and L.B. Jaques: Liberation of histamin and heparin by peptone from the isolated dog's liver.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 64, 141-146 (1947)
87. Rössle, R.: zit. nach Kerp, L.: Allergie und allergische Reaktionen
in Heilmeyer, L.: Lehrbuch der Inneren Medizin
2. Aufl., Springer-Verlag
S. 1130 ff. (1961)

88. Rorsmann, H.: Basophil leukocytes and urticaria.
Acta der.-venereol.(Stockh.) 27,
121-127 (1957)
89. Schmidt, H.: Über Nachweisverfahren von Reaginen in
vitro.
in Hansen, K.: Allergie.
3.Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart
S. 273-278 (1957)
90. Schwarz, G.: Eine neue Methode des Antikörpernach-
weises bei Arzneimittelallergien.
Dtsch.Arch.klin.Med. 197, 417-427 (1950)
91. Schwick, G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungs-
störungen.
Laboratoriumsblätter (Behring-Werke)
1, 1961
92. Shulmann, N.R.: NIH Conference: A mechanism of cell
destruction in individuals sensitized
to foreign antigens and its implications
in auto-immunity.
Ann.intern.Med. 60, 506-521 (1964)
93. Spier, W. und H. Menzel: Zum leukopenischen Index.
Kritische Betrachtung.
Hautarzt 6, 263-265 (1950)
94. Staub, H., K. Mezey und G. Golandas: Leukopenie nach
intravenöser Zufuhr kolloidaler Kohle-
hydrate. IV. Mitteilung über Blutglyko-
gen.
Klin.Wschr. 43, 1501-1515 (1938)
95. Staub, H. und K. Bucher: Über den Mechanismus der Leu-
kopenie nach intravenöser Glykogenzu-
fuhr. VII. Mitteilung über Blutglykogen.
Klin.Wschr. 43, 1555 (1938)

96. Stefanini, M., W. Dameshek, J.B. Chatterjea, E. Adelson and I.B. Mednicoff: Studies on platelets IV. Observations on the properties and mechanism of action of a potent platelet agglutinin detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura (with a note on the pathogenesis of the disease). Blood 8, 26-64 (1953)
97. Storck, H., R. Hoigné und F. Koller: Zur Pathogenese der Purpura. Schweiz.med.Wschr. 81, 195-196 (1951)
98. Storck, H., R. Hoigné und F. Koller: Thrombocytenabfall als Hilfsmittel zur Allergendiagnose. Zusammenfassung. Dermatologica (Basel) 104, 221 (1952)
99. Storck, H., P. Bigliardi, H. Brenn und R. Hoigné: Über die Bedeutung der Thrombocyten in vivo nach Allergenexposition. I. Mitteilung: Thrombocytenabfall in vivo nach Allergenexposition. Schweiz.med.Wschr. 83, 692-697 (1953)
100. Storck, H. und R. Hoigné: Thrombocyten und Serologie bei medikamentösen Hautallergien. Dermatologica (Basel) 112, 405-418 (1956)
101. Storck, H.: Immunbiologie der Haut. in Gottron, H.A. und W. Schönfeld: Dermatologie und Venerologie. Bd. 3, Thieme-Verlag Stuttgart S. 423-431 (1959)
102. Suter, E.: Über den Glykogengehalt des Menschenblutes unter verschiedenen physiologischen, pharmakologischen und pathologischen Bedingungen. Helv.physiol.pharmacol.Acta 5, 6-22 (1947)

103. Takats de, G.: Heparin tolerance. A test of the clotting mechanism.
Surg.Gynec.Obstet. 77, 31-39 (1943)
104. Tuft, L., D.C. Gregory and J. Gregory: Evaluation of skin testing methods employed in the diagnosis of penicillin allergy.
Amer.J.med.Sci. 230, 370-379 (1955)
105. Ulin, A.W., S. Gollub and E.W. Ehrlich: Unexplained bleeding in the surgical patient (hemorrhage associated with massive transfusion): Physiologic studies and clinical applications.
Surg.Clin.N.Amer. 40, 1569-1589 (1960)
106. Urbach, F., W.N. Bell and C. Jacobson: Preliminary and short report. Studies on urticaria pigmentosa: I. Release of heparinoid material into the circulation following direct stimulation of urticaria pigmentosa lesions.
J.invest.Derm. 25, 211-214 (1955)
107. Vaughan, W.T.: Food allergens.
III. The Leukopenic Index, preliminary.
J. Allergy 5, 601-605 (1934)
108. Vorlaender, K.O.: Diagnostische Methoden in der Sero-
logie und Immunpathologie.
Mkurse ärztl. Fortbild. 2, 49-61 (1966)
109. Weinreich, G.: Die Immunthrombocytopenien, ein neues Gebiet der Immunhämatologie.
Klin.Wschr. 33, 505-511 (1955)
110. Weisenberg, G.: Beitrag zur Salvarsanallergie (Exan-
them des 9. Tages und Agranulocytose).
Derm.Wschr. 122, 711-715 (1950)

111. Weisenberg, G.: Beitrag zur Überempfindlichkeit auf Sulfonamide und verwandte Stoffe. Dtsch.med.Wschr. 12, 473-475 (1954)
112. Weissbecker, L. und A. Hitzelberger: Gibt es ein Regulationssystem ACTH - Heparin? Klin.Wschr. 31, 288-289 (1953)
113. Weissbecker, L. und A. Schröter: Untersuchungen über die Beeinflussung der ACTH-, Cortison- und Adrenalinwirkung durch Heparin. Acta endocr.(Kbh.) 15, 66-78 (1954)
114. Widal, F.: zit. nach Lübbers, P. = 62
115. Winchell, H.S., S. Gollub, E. Ehrlich and A.W. Ulin: Thrombocytopenia and Hypocalcemia (a new method for their production in dogs and an evaluation of their significance in abnormal bleeding). Surgery 45, 357-365 (1959)
116. Wright, H.P.: The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with varying concentrations of anticoagulants. J.Path.Bact. 53, 255-262 (1941)
117. Zucker, M.B.: Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized and hypothermic rats. Amer.J.Physiol. 148, 275-288 (1947)

Lebenslauf

Am 19. Oktober 1939 wurde ich in Eschwege als Sohn des Pfarrers Willy Böttcher und seiner Ehefrau Ursula, geborene Ehmann, geboren. Im Herbst 1945 wurde ich in Rockenstüß, Kreis Rotenburg/Fulda, wo mein Vater zu dieser Zeit die Pfarrstelle innehatte, in die Volksschule eingeschult und besuchte diese bis zum Januar 1950. Die Familie zog dann nach Niedermöllrich, Kreis Melsungen, um, von wo aus ich nach bestandener Aufnahmeprüfung in die Sexta 9 Jahre lang die August-Vilmar-Schule in Homberg/Bez. Kassel, in den letzten 3 Jahren den sprachlichen Zweig dieses Realgymnasiums, besuchte. Mit 15 Jahren, im Februar 1955, wurde mir wegen einer Knochengeschwulst der rechte Unterschenkel amputiert. Mit einer Prothese lernte ich schnell beschwerdefrei laufen.

Am 7. März 1959 bestand ich in Homberg die Reifeprüfung und begann nach der Immatrikulation am 8. Mai 1959 im Sommersemester 1959 das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 7. März 1960 ab und bestand nach 3 weiteren Studiensemestern am 1. August 1961 die ärztliche Vorprüfung, ebenfalls in Marburg. Im 1. klinischen Semester blieb ich noch in Marburg, wechselte dann nach Mainz über, wo ich 2 Semester lang an der Johannes-

Gutenberg-Universität studierte, und meldete mich nach 3 weiteren Semestern in Marburg im Sommersemester 1964 zur ärztlichen Prüfung. Am 25. Februar 1965 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Philipps-Universität Marburg mit der Note gut.

Am 15. März 1965 begann ich die Medizinalassistentenzeit und arbeitete zunächst 3 1/2 Monate in der dermatologischen und 3 Monate in der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik, sowie 6 Monate in der medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg. Seit 1. April 1966 bin ich als Medizinalassistent am Krankenhaus Gilead der Krankenanstalten Sarepta in Bethel bei Bielefeld tätig, wo ich zunächst 6 Monate auf der chirurgischen Abteilung arbeitete und seit 1. Oktober 1966 die gynäkologisch-geburtshilfliche Pflichtassistentenzeit ableiste.

Seit dem 13. März 1965 bin ich mit der med.-techn. Assistentin Gutta Böttcher, geborene Schmidtmeyer, verheiratet. Wir haben eine 1 Jahr alte Tochter.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

in Marburg: Bock, Bommer, Braun-Falco, Bücher, Dellbrück,
Dimroth, Dölle, du Mesnil de Rochemont, Eggstein,
Exner, Gedigk, Gross, Hamm, Hartmann, Hensel,
Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Kessler,
Knauff, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann,
Martini, Marx, Mattes, Maurath, Müller, Niessing,
Nieth, Oehmig, Oksche, Petry, Salfeld, Sauer,
Schleier, Schmid, Schmidt, Schmitz, Schölmerich,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stein,
Streicher, Vogt, Walcher, Würterle.

im Mainz: Borneff, Brandt, Bredt, Busanny-Caspari,
Diethelm, Duesberg, Esser, Friederici, Gillissen,
Heinemann, Herzau, Kempf, Klein, Korting,
Kranz, Kuschinsky, Leicher, Matzker, Oppel,
Spitzbarth, Stark, Thomsen, Voit, Wagner.

